1849-9919

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1903 N° 17

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 5 Novembre 1903

PAR

Gabriel CHAUVELOT

CONTRIBUTION

A

L'Etude Pharmacodynamique

DU

SULFATE DE SPARTÉINE

ET DES

GENÊTS

Président : M. POUCHET, *Professeur*

Juges : MM. HUTINEL, GILBERT *Professeurs* ; VAQUEZ, *Agrégé*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

MAISON D'ÉDITIONS
A. JOANIN & Cie
24, RUE DE CONDÉ, PARIS - VIe

1903

36836

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. DEBOVE.
Professeurs	MM.
Anatomie	POIRIER.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et Chimie générale	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et Thérapeutique médicales	BOUCHARD.
Pathologie médicale	HUTINEL. BRISSAUD.
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique	CORNIL.
Histologie	Mathias DUVAL.
Opérations et Appareils	BERGER.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	GILBERT.
Hygiène	PROUST.
Médecine légale	BROUARDEL.
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	BÉJERINE.
Pathologie expérimentale et comparée	CHANTEMESSE.
Clinique médicale	HAYEM. DIEULAFOY. DEBOVE. LANDOUZY.
Maladies des enfants	GRANCHER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	JOFFROY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND.
Clinique chirurgicale	TERRIER. DUPLAY. LE DENTU. TILLAUX.
Clinique ophtalmologique	De LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	GUYON.
Clinique d'accouchements	BUDIN. PINARD.
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON.

Professeurs honoraires : FARABEUF, FOURNIER.

Agrégés en exercice :

MM.	MM	MM.	MM.
ACHARD.	DUPRÉ.	LAUNOIS.	RICHAUD.
AUVRAY.	FAURE.	LEGRY.	TEISSIER.
BEZANÇON.	GILLES DE LA TOURETTE.	LEGUEU.	THIERY.
BONNAIRE.	GOSSET.	LEPAGE.	THIROLOIX.
BROCA (Auguste).	GOUGET.	MARION.	THOINOT.
BROCA (André)	GUIART.	MAUCLAIRE.	VAQUEZ.
CHASSEVANT.	HARTMANN.	MERY.	WALLICH.
CUNEO.	JEANSELME	POTOCKI.	WALTHER.
DEMELIN.	LANGLOIS.	REMY.	WIDAL.
DESGREZ.		RENON.	WURTZ.

Chef des travaux anatomiques : M. RIEFFEL

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la Mémoire de mon père,

A ma Mère,

A ceux qui me sont chers.

INTRODUCTION

Les fleurs de Genêts d'Espagne substituées assez souvent dans le commerce aux fleurs de Genêts à balais donnent couramment lieu à des phénomènes d'empoisonnement, surtout chez les gens prédisposés.

M. Perrot, professeur à l'École de pharmacie, nous conseilla d'en rechercher le pourquoi. C'est d'après cette idée reprise par M. le docteur Chevalier, chef de travaux pratiques de M. le professeur Pouchet, que nous avons essayé de déterminer la toxicité et les principales propriétés physiologiques des Genêts et d'élucider quelques faits relatifs à l'action du sulfate de Spartéine, en particulier sur la circulation.

Qu'il nous soit d'abord permis de remercier M. le professeur Perrot de nous avoir donné l'idée initiale de notre sujet.

Que Monsieur le docteur Chevalier veuille bien agréer l'expression de notre gratitude, sa bienveillance ne s'est pas démentie un instant, et il ne nous a pas ménagé ses amicaux et éclairés conseils.

Que Monsieur le professeur Pouchet qui nous fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse veuille bien agréer l'expression de toute notre reconnaissance.

I

BOTANIQUE

La famille des Légumineuses fournit à la matière médicale un certain nombre de plantes douées de propriétés médicamenteuses. Dans cette famille, la tribu des Génistées fournit plusieurs espèces utilisées en médecine.

En premier lieu, nous citerons le Genêt à balais bien connu en raison de ses propriétés toni-cardiaques et diurétiques qu'il doit en grande partie à la Spartéine et à la Scoparine.

A côté, on trouve le Genêt des Teinturiers employé comme diurétique à une certaine époque, mais que ses propriétés émétocathartiques ont fait bientôt délaisser.

Le Genêt d'Espagne appartient à une tribu voisine de celle du Genêt à balais, il se rapproche plutôt de la tribu des Cytises.

Ces diverses plantes sont des arbrisseaux que l'on rencontre dans nos pays.

Le Genêt à balais (*Genista Scoparia*) couvre à lui seul une grande partie des landes d'Auvergne et de Bretagne, il est facilement reconnaissable aux caractères suivants.

Cet arbuste, haut de 0 m. 90 à 1 m. 50, présente de nombreux rameaux dressés, pentagonaux, non épineux. Les feuilles inférieures sont formées de 3 folioles obovales portées par un pétiole aussi long qu'elles ; les feuilles supérieures très espacées sont réduites à une seule foliole ovale et sessile, ces feuilles à l'état jeune portent sur leurs 2 faces un duvet roussâtre formé de longs poils unicellulaires, tuberculeux. Les fleurs solitaires ou géminées à chaque nœud sont accompagnées à leur base de quelques petites feuilles sessiles. La corolle est grande, d'un beau jaune d'or, le calice court en cloche, à deux lèvres, la supérieure a deux dents superficielles, l'inférieure trois dents, étendard échancré sur les bords, carène très courbée, style velu à la base et franchement enroulé en cercle, gousse comprimée et hérissée de longs poils sur les bords. Les graines sont nombreuses, de couleur olive, luisantes, pourvues d'un arille assez développé.

Le Genêt des Teinturiers (*Genista tinctoria*) beaucoup moins répandu diffère surtout du Genêt à balais par son calice glabre à lèvres égales, ses fleurs en grappes nombreuses, oblongues forment par leur réunion un grand pannicule, ses feuilles réduites à un seul foliole sont glabres sur les faces et velues sur les bords, presque sessiles, oblongues elliptiques et marquées de 3 nervures longitudinales, la gousse est glabre, aiguë au sommet, elle renferme des graines olivâtres et mates. Ses diverses parties et particulièrement ses semences contiennent un suc résineux encore mal connu, doué de propriétés éméto-

cathartiques, employé autrefois contre la rage. On utilise le suc des fleurs comme purgatif à la dose de 20 à 30 grammes, leur infusion à la dose de 30 grammes par litre produit les mêmes effets. Les graines pulvérisées sont éméto-cathartiques et parfois employées à la dose de 4 grammes tous les 2 jours contre l'hydropisie. Les fleurs et les racines cèdent à l'eau une matière colorante jaune utilisée dans la teinture.

Le Genêt purgatif (*Genista purgans L.*) croît particulièrement dans les Cévennes et en Auvergne. Il présente des feuilles sessiles et trifoliées ; la carène de sa fleur est légèrement courbée, le style arqué et filiforme, les fleurs axillaires à gousses chargées de poils serrés. Il était employé comme purgatif, il renferme une résine mal connue ; il n'est plus usité comme médicament que dans certaines campagnes.

Le Genêt d'Espagne *(Génista juncea)* croît surtout dans le Midi ; il est cultivé comme plante d'agrément pour la beauté et le parfum de ses fleurs. Ce sont de grandes fleurs jaunes, odorantes, en grappes terminales, elles présentent un calice glabre, fendu jusqu'à la base, une seule lèvre coupée obliquement et terminée par cinq petites dents; étendard grand orbiculaire redressé, carène à bec acuminé, style courbé au sommet, mais non enroulé en cercle, gousse allongée linéaire, plus ou moins glabre et noire à sa maturité. Les fleurs de Genêts d'Espagne employées comme diurétique donnent lieu à des accidents éméto-cathartiques. Ses semences sont irritantes et purgatives; les feuilles et les tiges paraissent ne pas con-

tenir de principe actif irritant et sont employées dans certaines contrées du Midi comme plantes fourragères.

On a cependant à de nombreuses reprises signalé chez ces animaux des troubles inflammatoires gastro-intestinaux et urinaires à la suite de l'absorption des tiges et surtout des gousses de ce Genêt.

II

COMPOSITION CHIMIQUE

Presque toutes les espèces de Genêts contiennent un suc résineux éméto-cathartique encore mal connu, aussi ne les emploie-t-on plus dans la pratique courante. Seul, le genêt à balais est encore usité, il renferme en effet dans sa tige, dans ses fleurs, dans ses graines, un alcaloïde huileux, volatil, appelé Spartéïne, et dans ses fleurs, une matière colorante, jaune, la Scoparine.

La Spartéïne découverte, par Stenhouse ea 1851, est une huile incolore, plus dense que l'eau, bouillant à 287°, et de saveur très amère. Elle brunit rapidement au contact de l'air, sa réaction est nettement alcaline. Peu soluble dans l'eau, plus soluble dans l'alcool et surtout dans l'éther et le chloroforme, elle est insoluble dans la benzine, l'éther de pétrole et la vaseline.

Sa constitution chimique, encore incomplètement connue, a été étudiée par Ahrens. Sa formule est $C^{15}\ H^{26}\ Az^2$, elle appartient au groupe pyridique par destruction ménagée, on a obtenu un mélange

de dérivés nitrés de la pyridine et de l'α picoline; d'après AHRENS le 2e atome d'Azote serait engagé dans une chaîne latérale.

Ses réactions chimiques ne sont pas caractéristiques, elle est précipitée par les chlorures de mercure et le chlorure de platine. Son chlorhydrate ne cristallise pas, son picrate cristallise en longues aiguilles jaunes et brillantes. Elle est précipitée ainsi que ses sels en rouge brun par le réactif de DRAGENDORF.

Seul le sulfate est stable, aussi est-ce lui qu'on emploie dans la pratique médicale. Sa formule est $C^{15} H^{25} Az^2 SO^4 H^2 + 5 H^2 O$. Il se présente sous forme de prismes rhomboédriques, incolores, volumineux, qui perdent à 110° leur eau de cristallisation et fondent à 138°. Ce sel, neutre au tournesol est très soluble dans l'eau et l'alcool et insoluble dans l'éther.

A côté de la Spartéine qui se rencontre dans toutes les parties de la plante, on trouve, mais presque exclusivement dans les fleurs, une autre substance active, la Scoparine.

L'infusion de fleurs de Genêts à balais prescrite à la dose de 5 pour 1000, comme diurétique, doit ses propriétés à la Scoparine.

La Scoparine découverte aussi en 1851 par STENHOUSE est une matière colorante, jaune, cristalline, obtenue en évaporant au dixième une décoction de fleurs de Genêts ; par le refroidissement, on a une masse gélatineuse contenant Scoparine et Chlorophylle ; cette dernière insolubilisée par la chaleur et l'acide chlorhydrique, la Scoparine se dépose en cristaux jaunes,

groupés en étoiles, peu solubles dans l'eau froide et davantage dans l'eau bouillante et l'alcool. C'est une substance inodore et sans saveur, sa formule donnée par Stenhouse est C^{20} H^{22} O^{10}; elle paraît appartenir au groupe de la quercétine et donne comme cette dernière sous l'influence de la potasse, de la phloroglucine et de l'acide protocatéchique comme produits de décomposition.

Quant aux principes résinoïdes que renferment les différentes espèces de genêts, ce sont des corps très mal connus, qui n'ont encore à proprement parler, aucune existence chimique, mais que nous sommes obligés d'admettre, étant données les différences que nous observons dans l'action physiologique des principes actifs ci-dessus énoncés et celle observée avec les sucs des plantes préparés spécialement à l'abri de l'air et sans le secours de la chaleur ou de substances capables de les altérer. Ces sucs contiennent par conséquent la totalité des principes de la plante dans l'état où ils se trouvent dans le végétal frais.

Les sucs de plantes que nous avons employés ont été préparés sous le contrôle du Docteur Chevalier par la maison Byla qui s'est mise gracieusement à notre disposition et que nous nous faisons un devoir de remercier dans la personne de son chef, M. G. Byla.

III

ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE HISTORIQUE

La spartéïne d'abord étudiée par Mitchell et Scroff paraît légèrement narcotique à Fick (1873). A la suite d'expériences sur des grenouilles et des chiens, il admet qu'elle exagère momentanément le pouvoir excito-moteur des nerfs périphériques.

De Rymon (thèse 1880) prétend qu'elle n'agit pas sur les nerfs périphériques, il en fait un poison des centres nerveux. La respiration va en se ralentissant sitôt que commencent les phénomènes d'intoxication; les battements du cœur d'abord accélérés se ralentissent et disparaissent quelque temps après la respiration.

Laborde (Tribune médicale novembre 1885) montre nettement les propriétés de la Spartéïne : les battements du cœur sont plus fréquents, l'impulsion systolique plus énergique, en somme : action dynamogénique sur le cœur, d'origine centrale. Il ne reconnaît à cette substance aucune action sur la diurèse et la pression sanguine.

Germain Sée (23 novembre 1885) présente à l'académie le résultat de ses observations :

1° Relèvement du cœur et du pouls ;

2° Régularisation immédiate du rythme cardiaque troublé ;

3° Accélération des battements.

En Autriche, Voigt confirme les observations de G. Sée ; Masius considère au contraire les effets de la Spartéine comme très incertains.

Legris (thèse 1886) constate la rapidité des effets obtenus (1/2 heure environ après l'absorption) il note aussi la diminution rapide de l'excito-motricité des pneumogastriques.

Garand (thèse 1886) range la Spartéine parmi les accélérateurs du cœur, pour lui, le seul effet indiscutable est l'accélération des systoles ; il ne trouve aucune action sur la fonction urinaire.

Pour Soulier, la Spartéine ne serait qu'un modificateur nervin sans action sur le myocarde.

Kurloff trouve qu'elle donne des résultats très inconstants, elle se montre plus active quand les troubles de compensation se présentent pour la première fois.

E. Thomas admet que la Spartéine à doses moyennes (0 gr. 025 à 0 gr. 029 par kilogramme) augmente la pression sanguine et ralentit les pulsations et ceci par action directe sur le myocarde. Il aurait aussi fréquemment observé de la diurèse (jamais chez l'homme sain).

L. Scofone et F. Battistini prétendent que la Spartéine loin de renforcer l'énergie cardiaque (à la dose de 0 gr. 004 à 0 gr. 008) provoque un ralentissement notable des battements du cœur. Ils ne peuvent la considérer comme médicament cardiaque à cause de ses effets inconstants.

En somme, l'action de la Spartéine pourrait se résumer ainsi :

Elle est rapidement absorbée par toutes les voies, passe dans le sang, et s'élimine rapidement par les sécrétions et en particulier par l'urine.

Action locale. — La Spartéine mise en contact avec les nerfs ou les muscles ne provoque pas de désorganisation ni de troubles moteurs et sensitifs ; elle n'est pas irritante, aussi peut-elle être facilement employée en injections hypodermiques. Appliquée en badigeonnages sur la peau (solution au 20me) elle abaisse, suivant les cas de 1° à 3° la température dans les maladies fébriles viscérales et dans les maladies à manifestations cutanées. Cette action étudiée par Guignard a été mise par lui sur le compte d'une action de la spartéine sur les centres de thermogénèse, situés dans le cœur.

Action sur le tube digestif. — A la suite de son absorption, on ne constate aucune action irritante, sauf quelquefois un peu de diarrhée passagère. En raison de son amertume particulière, elle exerce une action tonique et stimulante sur le tube digestif.

Action sur le système nerveux. — A doses fai-

bles, action peu sensible sur le système nerveux central ; à doses fortes, excitation de l'excito-motricité de la moëlle, puis paralysie généralisée.

Les nerfs périphériques ne sont pas touchés. L'intelligence est conservée jusqu'à la fin dans les intoxications mortelles. Elle exerce une action dépressible fortement marquée sur le pneumogastrique qui perd bientôt son excitabilité avec de fortes doses.

Action sur le cœur. — La spartéine augmente l'amplitude et la force des contractions cardiaques, malgré cette augmentation d'énergie, il ne se produit pas de fatigue du muscle. Elle paraît exercer une action élective et prédominante sur le cœur ; ce n'est qu'à haute dose qu'on voit une diminution progressive du nombre et de l'intensité des contractions cardiaques qui persistent jusqu'après cessation des mouvements respiratoires.

Dans les cas d'arythmie ou de troubles fonctionnels cardiaques dûs à une asthénie plus ou moins accusée, on voit l'augmentation d'amplitude, la régularisation des battements cardiaques se faire beaucoup plus rapidement qu'avec la digitale et les préparations de muguet. La pression sanguine contrairement aux assertions de E. Thomas d'une part. de Scofone et Battistini de l'autre, n'est ni augmentée ni diminuée.

Action sur la respiration. — La respiration est peu touchée à doses thérapeutiques, ce n'est qu'à hautes doses, lorsque la spartéine exerce son action paralysante sur la moëlle et le bulbe qu'on voit sur-

venir l'accélération des mouvements respiratoires, de la dyspnée : la respiration devient de plus en plus superficielle et finit par s'arrêter par suite de la paralysie bulbaire.

Action sur les sécrétions. — La spartéine a une tendance comme l'atropine à diminuer les sécrétions en général. Dans aucun cas, le sulfate de spartéine ne peut être considéré comme diurétique. La spartéine s'élimine bien par le rein, mais n'a pas d'action irritante et ne provoque pas d'irritation de l'epithelium rénal comme peuvent quelquefois le faire les préparations de genêt.

Au point de vue thérapeutique, les indications et contre indications de sulfate de spartéine ont été fort bien mises en valeur par G. Sée et Huchard.

G. Sée a restreint l'emploi du sulfate de spartéine à certains troubles cardiaques, — il le conseille dans les attaques d'asystolie, — chez les individus à pouls irrégulier, intermittent, arythmique, — chez ceux dont le myocarde insuffisant a subi une altération du tissu.

Huchard prescrit le sulfate de spartéine à la dose de 0 gr. 05 à 0 gr. 20 en pilules, solutions ou injections hypodermiques. Il conseille ce médicament, d'autant plus utile qu'il peut être donné longtemps sans effet accumulatif, dans l'insuffisance mitrale avec arythmie et affaiblissement de la systole. D'autre part, il ne lui reconnaît aucune action dans l'angine de poitrine et voit cette action très limitée dans l'asystolie avec hydropisies cardiaques et congestions viscérales.

Legris conseille le sulfate de spartéine concurremment avec l'iodure de potassium et la pyridine dans les dyspnées cardiaques.

Thomas indique l'emploi de la spartéine chez les typhiques présentant des troubles d'hyposystolie.

Langlois et Maurange ont également conseilllé d'injecter avec 0 gr. 01 de morphine, 0 gr. 03 de sulfate de spartéine 15 minutes avant la chloroformisation pour éviter la syncope primitive.

IV

RECHERCHES PHYSIOLOGIQUES

Dans ce chapitre nous avons vérifié la toxicité du sulfate de spartéine, puis nous nous sommes attaché à rechercher son action sur la circulation et la respiration afin d'élucider l'action de cette substance sur les mouvements cardiaques et sur la pression sanguine. Enfin nous avons recherché d'une façon systématique la variabilité de l'excito-motricité nerveuse et musculaire aux diverses phases de l'intoxication.

Nous avons ensuite étudié au moyen des sucs de fleurs de genêts l'action pharmacodynamique de cette drogue qui nous avait paru douée de propriétés différentes de celles de la spartéine.

SULFATE DE SPARTÉINE

Action générale. — L'action générale du sulfate de spartéine chez les animaux à sang chaud a été particulièrement bien étudiée par Laborde. Nous ne pouvons mieux faire que de reproduire le tableau symptomatique qu'il a si bien décrit pour le cobaye.

Chez le cobaye jeune de 300 à 350 gr., le sulfate

de spartéine en injections sous-cutanées à la dose de 0 gr. 02 à 0 gr. 025 donne lieu aux phénomènes suivants :

Tremblement convulsiforme, avec prédominance du côté du train antérieur et de la tête, se produisant à la suite du moindre mouvement spontané, que d'ailleurs l'animal semble éviter avec soin, ou à la suite de la plus légère excitation.

Il y a effectivement une vive hyperexcitabilité réflexe, car le moindre choc sur la boîte où est placé l'animal détermine chez lui un soubresaut pouvant même amener une attaque convulsiforme.

Puis se produit la 2e phase durant laquelle l'animal aplati sur le ventre, le museau appuyé, est dans une sorte de stupeur, ne bougeant plus, si ce n'est quand on l'excite, et alors retombant dans l'attaque convulsiforme avec raidissement des pattes et impossibilité de faire un mouvement coordonné.

Si alors on cherche à apprécier par le palper thoracique, l'état fonctionnel du cœur, on constate une forte impulsion systolique avec un ralentissement notable des battements et une régularisation rare chez ces animaux très impressionnables.

Cependant la respiration s'embarrasse, devient anhélante et de véritables phénomènes asphyxiques se produisent auxquels finit par succomber l'animal, mais dont il peut se relever dans les conditions de dose et de poids dont il s'agit.

S'il succombe, on observe l'arrêt primitif des mouvements respiratoires thoraciques, le cœur continuant

encore pendant quelques secondes, ses contractions lentes, affaiblies, mais rythmiques.

Dans le cas de survie, l'animal a, habituellement, durant la période active de l'élimination, plusieurs mictions plus ou moins abondantes qui constituent évidemment un effort éliminatoire efficace, car on retrouve facilement la spartéine dans les urines.

Une fois revenu l'animal ne paraît conserver aucun souvenir de l'administration et de l'action de la substance.

La dose toxique, rapidement mortelle pour un cobaye de 300 à 400 grammes, est de 0 gr. 05 à 0 gr. 06. En ce cas, la mort arrive en moins de 15 minutes à la suite de phénomènes convulsivants et asphyxiques. On trouve à l'ouverture du thorax le cœur battant encore, quand il s'arrête, il est légèrement dilaté par du sang noir et liquide ; les poumons présentent des ecchymoses, soit en plaques, soit pointillées.

Chez les herbivores de taille et de volume supérieurs, il faut élever la dose de façon relativement considérable pour obtenir des effets toxiques; avec une dose moyenne, on arrive à des modifications fonctionnelles appréciables. Ainsi, sur un lapin du poids moyen de 2 kgr. à 2 kilogr. 500, auquel on a injecté sous la peau dorsale 0 gr. 025 de sulfate de sparteine, on constate en même temps qu'une vasculo-dilatation auriculaire avec tendance marquée au myosis, un ralentissement notable des battements cardiaques avec renforcement de la pulsation et régularisation.

Le chien semble plus réfractaire, du moins aux

doses faibles, — à la dose de 0 gr. 20 en injections hypodermiques, un chien de 8 kilogr. n'a offert aucun symptôme toxique, mais en ce cas, il se produit des modifications notables du côté du fonctionnement cardiaque. Il faut élever la dose jusqu'à 0 gr. 60 chez un chien de 7 à 8 kilogr. pour obtenir les phénomènes mortels ; raideur, comme tétanique, des pattes rendant impossible la station et la marche, tremblements avec secousses convulsives généralisées, un certain degré de frissons, dilatation pupillaire et finalement phénomènes asphyxiques amenant la suppression de la respiration, tandis que le cœur continue à battre. Jusqu'à la fin, l'animal donne des signes de conservation de l'intelligence.

Nous avons vérifié, au point de vue de la toxicité, les données de Laborde, surtout chez les cobayes. Nous avons trouvé (injections intrapéritonéales) que la dose mortelle était de 0 gr. 10 par kilogramme d'animal. Les faits observés ont été identiques à ceux de Laborde, nous noterons seulement que la dose toxique n'étant pas atteinte, les animaux ne présentent pas de phénomènes objectifs bien caractéristiques. Peu après l'injection, ils manifestent une légère hyperexcitabilité à laquelle succède une période assez longue pendant laquelle ils paraissent se mouvoir difficilement.

A l'autopsie, on remarque une forte congestion avec ecchymoses et suffusions sanguines des poumons, le cœur est exsanguë, contracturé, le foie et le rein sont légèrement congestionnés ; dans quelques cas seulement nous avons pu voir une légère conges-

tion du tube gastro-intestinal, surtout du duodénum.

En résumé, la toxicité du sulfate de spartéine en injections intra-péritonéales est d'environ 0 gr. 10 par kilogr. ; en injections sous-cutanées, elle est, d'après Laborde, de 0 gr. 11 à 0 gr. 12 par kilogr. et en injections intra-veineuses de 0 gr. 03 par kilogr.

Action sur la circulation. — L'étude du rythme du cœur a été faite sur des grenouilles avec l'appareil de Verdin-Vibert. Chez ces animaux, la dose a varié entre 0 gr. 005 et 0 gr. 02, l'injection a été faite sous la peau de la cuisse.

Comme on peut le voir sur le tracé que nous publions, on constate peu de temps après l'injection une augmentation progressive de l'amplitude de la contraction cardiaque qui peut s'élever à un certain moment au double et même au triple de la hauteur normale.

En examinant la ligne d'ascension, on voit qu'elle est presque droite, ce qui dénote une force et une brutalité d'impulsion exceptionnelles.

Les battements du cœur, d'abord sensiblement accélérés, prennent bientôt une régularité parfaite dont ils ne se départissent plus. Des tracés pris 3 et 4 heures après l'injection, alors que le muscle est déjà fatigué, ne montrent aucune modification dans l'intensité et la régularité de la pulsation cardiaque. Laborde avait fort bien vu ce fait lorsqu'il indiquait qu'une grenouille, injectée avec une faible dose de sulfate de spartéine donnait encore le 3e jour, des tracés montrant un rythme net et une énergie considérable des contractions cardiaques.

EXPÉRIENCE I

Grenouille verte, 30 gr. — Injection de 1/2 cc = 0 gr 005 sulfate de spartéine sous la peau de la cuisse, à 3 h. 25,

Normal		38	
3 h. 25	Injection	36	
3 h. 27	—	35	Augmentation d'amplitude.
3 h. 32	—	28	
3 h. 37	—	22	Augmentation plus prononcée, systole plus franche.
3 h. 44	—	17	
3 h. 55	—	16	Formation d'un plateau.
4 h. 15	—	13	
4 h. 20	—	18	
4 h. 50	—	16	A partir de cet instant diminution notable de l'amplitude.
5 h. 05	—	16	
5 h. 20	—	17	
5 h. 45	—	18	
6 h. »	—	19	
6 h. 15		20	
6 h. 30	—	20	

EXPÉRIENCE II

Injection de 1/2 cc = 1 ctgr de sulfate de spartéine sous la peau de la cuisse, à 1 h. 55.

1 h. 55	Injection	43	Normal.
2 h. »	—	37	
2 h. 05	—	34	Augmentation progressive de l'amplitude qui arrive à doubler.
2 h. 10	—	31	
2 h. 15	—	30	Renforcement de la diastole et de la systole plus complète et plus ample.
2 h. 20	—	29	
2 h. 25	—	29	
2 h. 30	—	30	

2 h. 50	—	30	
3 h. 10	—	29	
3 h. 30	—	30	
3 h. 45	—	30	Diminution de l'amplitude.
4 h. 03	—	29	
4 h. 15	—	30	Augmentation passagère de l'amplitude.
4 h. 30	—	30	
4 h. 45	—	29	Systole et diastole toujours franches et énergiques.
5 h. »	—	26	
5 h. 15	—	25	L'absorption semble se faire moins activement qu'au début.
5 h. 30	—	23	
5 h. 45	—	23	Le ventricule se vide plus parfaitement.
6 h. »	—	23	
6 h. 15	—	23	Accroissement marqué d'énergie du myocarde.
6 h. 30	—	21	

EXPÉRIENCE III

Sulfate de spartéine. — Grenouille verte, 30 gr. — Injection, à 3 h. 25, sous la cuisse, de 1 cc = 2 cgr de sulfate.

		Normal	49 pulsations.
3 h. 26	Injection	49	
3 h. 29	—	13	Action locale sur l'endocarde presque aussitôt l'injection.
3 h. 34	—	24	
3 h. 39	—	24	
3 h. 43	—	24	
3 h. 50	—	23	
4 h. »	—	24	
4 h. 10	—	24	
4 h. 20	—	25	
4 h. 28	—	22	Début des irrégularités. Intermittences.

4 h. 40	—	26	
4 h. 44	—	23	Alternatives de ralentissement et de fréquence.
4 h. 51	—	25	
4 h. 59	—	25	
6 h. »	—	24	
6 h. 35	—	13	

Des tracés pris chez le chien au moyen de l'hémodynamomètre de Ludwig et du pneumographe de Paul Bert, nous confirment les modifications fonctionnelles du cœur que nous venons de constater chez la grenouille et nous donnent en même temps des renseignements précis sur la pression sanguine et le rythme respiratoire.

Nous citerons seulement deux de nos expériences, lesquelles nous paraissent bien caractéristiques.

La 1re a été faite avec 0 gr. 005 de sulfate de spartéine par kilogr. Le sulfate dissous dans l'eau et dilué dans du sérum artificiel a été injecté lentement dans la veine saphène.

EXPÉRIENCE IV

Sulfate de spartéine. — Chien, 25 kil. — Chloralosé.
Injection intra-veineuse de 4 milligr de sulfate de spartéine par kilog.

5 ctgr dans 50 cc de sérum, à 3 h. 15, à 3 h. 38.

Normal heures	Pression	Nombre des puls. par min.	Respirat.
	6,5—10	112	35
3 h. 17	6,3— 9,5	130	37
3 h. 22	5,5—10	91	34
3 h. 34	5,4— 9,2	108	35

Heures	Pression	Nombre	Respirat.
3 h. 40	6,7— 9,3	120	36
3 h. 45	5,3— 9	111	21
4 h. 04	4,5— 9,7	97	26
4 h. 20	5,5— 8,7	109	25
4 h. 30	6,5— 8,5	129	26
4 h. 40	6,7— 9	111	27

L'animal, détaché, est remis dans sa cage. Il se rétablit très rapidement.

Nous voyons, dans cette expérience, à la suite de l'injection de cette dose minima, un renforcement des oscillations traduisant une énergie plus grande des contractions cardiaques. Peu après, on voit une accélération passagère, suivie bientôt d'un léger ralentissement, puis régularisation. On constate en même temps que la pression sanguine ne subit que de très légères variations. L'animal observé pendant les jours suivants n'a montré aucun phénomène digne d'être signalé. Il s'est rétabli progressivement du choc opératoire et a pu, au bout de quelques jours, nous servir pour une autre expérience, les battements cardiaques et la tension artérielle étaient sensiblement identiques à ceux du tracé normal.

Chez l'autre chien, nous avons au contraire injecté une dose forte, 0 gr. 035 par kilogr. dans la veine saphène. L'injection a été faite en 2 fois.

Après la 1re injection, nous voyons chez ce chien, qui a une tension normale relativement assez basse, une diminution légère du nombre des contractions cardiaques avec augmentation d'énergie des pulsations, cette augmentation est marquée par le renfor-

cement des oscillations. En même temps, la pression prise dans la fémorale reste sensiblement égale à la normale.

A ce moment, on fait une 2e injection qui porte la dose totale à 0 gr. 035 par kilogr., il survient alors un ralentissement brusque des contractions cardiaques qui restent cependant assez amples. La pression sanguine diminue progressivement. L'animal est en même temps pris de dyspnée avec convulsions ; dans la suite, le cœur continue à se ralentir, les oscillations restant régulières comme amplitude et comme rythme. La pression baisse de plus en plus et la mort arrive 48 minutes après la 1re injection, la respiration s'était arrêtée bien avant la mort du cœur.

EXPÉRIENCE V

Sulfate de spartéine. — Chien, 10 kil. — Chloralosé.
Injection intra veineuse de 0,35 de spartéine
dans 50 cc de sérum.
25 cc à 1 h. 45 ; 25 cc à 2 h. 15.

Heures	Pression	Nombre des pulsations par min.	Respiration	Observations
—	—		—	—
Normal	3,8—6	183	22	Grandes respirations
1 h. 50	4,3—5,9	180	44	Cris, Convulsions.
2 h. »	4,5--6	165	22	
2 h. 10	4 —6,6	168	20	
2 h. 18	3 —5	138	42	Dyspnée, Convuls.
2 h. 25	3 —4,5	81	5	Grandes respirations spasmodiques.
2 h. 26	2 —4,5	72	4	—
2 h. 27	1,8—3,5	75	8	

Heures	Pression	Nombre des pulsations par min.	Respiration	Observations
—	—		—	—
2 h. 28	2 —3,5	76	12	Grandes respirations couplées.
2 h. 30	1 —3	63		
2 h. 31	0 —8	60		A peine marquées. plus de respirat.
2 h. 32	0 —7			
Mort à 2 h. 33.				

Autopsie : Poumons fortement congestionnés.
Cœur vide, contracturé.
Sang noir fluide.
Reins et foie, légère congestion.

Nous voyons donc, par ces expériences, que la spartéine donnée à doses moyennes ne modifie pas, ou du moins très faiblement, la pression sanguine. A doses toxiques, elle amène un abaissement rapide de cette pression, mais dans ces conditions, nous avons affaire à une intoxication générale, l'animal est tué brutalement et cette baisse ne doit pas être rapportée à l'action thérapeutique de la spartéine, mais à son action toxique sur le système nerveux central.

L'excitabilité du pneumo gastrique chez les animaux à sang chaud n'est pas modifiée, comme l'a démontré Laborde, par des doses modérées et fractionnées de spartéine, avec des doses fortes, cette excitabilité se perd rapidement. C'est ce qui explique la contradiction que l'on trouve dans la thèse de Garand. Pour Garand, en effet, le pneumogastrique perd son excitabilité. Dans ces expériences contradic-

toires, il y a une question de doses sur laquelle l'attention n'a pas été assez attirée.

Donc, *en résumé*, la spartéine, comme l'a montré Laborde, exerce sur le cœur une action dynamogénique; cette action est essentiellement d'origine centrale. La variation négative de la pression et des effets périphériques ou vaso-moteurs en constitue la principale preuve. Les phénomènes d'ordre convulsif et le processus asphyxique très marqué que montre la symptomatologie générale démontrent une influence bulbo-médullaire prédominante.

Les recherches faites sur la contractilité musculaire sous l'influence de la spartéine ne permettent pas jusqu'alors d'attribuer à cette substance une influence directe sur la fibre myocardique, les renseignements que nous avons ne sont pas assez positifs pour élucider cette question et il serait désirable qu'il fut fait des circulations artificielles, travail que nous n'avons pas été à même de faire.

Le sulfate de Spartéine, contrairement à l'opinion de Lyon et comme on peut le voir sur nos tracés, n'accélère pas, mais ralentit plutôt les battements du cœur. Il leur imprime un accroissement de force et d'amplitude plus énergique que l'accroissement obtenu avec la digitale, sans participation des vaso-moteurs.

Il n'exerce pas d'action myocardique et convient de ce chef, dans les troubles cardiaques avant l'épuisement plus ou moins notable de l'énergie cardiaque.

Action sur la respiration. — La respiration n'est que peu influencée par l'emploi de doses faibles et

moyennes de sulfate de spartéine, elle serait plutôt légèrement ralentie. Au contraire, à doses fortes, et lorsque se manifestent les phènomènes d'intoxication, on voit survenir de la dyspnée avec convulsions. On voit alors une augmentation considérable des mouvements respiratoires ; cette respiration devient bientôt irrégulière, spasmodique et s'arrête bien avant la mort du cœur.

Action sur le système nerveux central. — Le sulfate de Spartéine est comme l'a nettement indiqué Laborde, un médicament à action bulbo-myélitique : ce fait découle d'une façon positive des troubles convulsifs et respiratoires qui se produisent dans l'intoxication.

Fick avait vu cette action de la Spartéine, mais pour lui, cette substance exerçait une action toxique sur la moëlle avec perte de l'excitabilité reflexe après exagération passagère de cette excitabilité.

Les nerfs périphériques ne sont pas touchés. L'excito-motricité du sciatique que nous avons recherchée, est conservée tant chez les batraciens que chez les mammifères, soit pendant la vie, soit même après la mort.

Le collapsus et la résolution musculaire que l'on observe pendant la 2e période de l'intoxication proviennent simplement de l'impuissance de la moëlle à transmettre son incitation aux cordons moteurs.

L'étude de la contractilité musculaire faite par M. le Pr Pouchet qui a bien voulu nous communiquer ses tracés, montre qu'il ne se produit aucune

variation de cette excitabilité. La paralysie motrice et sensitive est donc uniquement d'ordre central et nullement d'ordre périphérique.

Action sur les secrétions. — Les physiologistes refusent toute action diurétique à la Spartéine, les cliniciens discutent encore. Nous n'avons jamais noté, dans toutes nos expériences, ni augmentation, ni diminution d'aucune des sécrétions.

SUC DE GENÊTS A BALAIS

Le suc que nous avons employé se présente sous forme d'un liquide brun, transparent, doué d'une odeur aromatique rappelant franchement l'odeur de la fleur, de saveur amère, non désagréable. Il s'oxyde rapidement à l'air, accentuant sa couleur brune, 1 gr. de ce suc correspond exactement à 1 gramme de fleurs fraîches. Ce suc renferme peu de Spartéine, de la Scoparine, une matière résineuse mal connue et une petite quantité d'huile essentielle aromatique.

Etant donnée la petite teneur en Spartéine des fleurs de genêts à balais, il faut rapporter l'action pharmacodynamique de ce suc à la résine et à la scoparine dont les proriétés diurétiques ont été déjà signalées.

Nous avons étudié la toxicité de ce suc chez le Cobaye, le Lapin et le Chien.

Chez le cobaye, nous avons injecté le suc par voie intrapéritonéale, nous avons obtenu les phénomènes suivants qui se rapprochent quelque peu de ceux

observés dans l'intoxication par le Sulfate de Spartéine.

L'injection paraît peu douloureuse, quelques minutes après, l'animal se met dans un coin, il est difficile de le faire remuer : bientôt il se couche sur le côté et présente de la dyspnée. Sa résolution musculaire est complète ; au bout d'un certain temps, il essaye de se relever, fait quelques tentatives pour marcher, mais le train postérieur paraît paralysé, l'animal s'avance en rampant. Il retombe bientôt sur le côté et est agité de mouvements ambulatoires. La résolution musculaire est à peu près complète, la dyspnée devient de plus en plus vive. L'animal urine plusieurs fois et présente de la salivation, rarement de la diarrhée. Dans la 1re période, les battements du cœur étaient accélérés et fort nets, ils deviennent précipités et peu sensibles. Enfin l'animal meurt après quelques grands hoquets presque convulsifs, dans la résolution musculaire complète.

La sensibilité, très diminuée pendant la 1re période de l'intoxication, est bientôt complètement abolie.

A l'autopsie, on trouve l'intestin plus ou moins congestionné suivant les doses employées, les matières sont légèrement liquides ; le foie paraît normal, le cœur est plein, distendu par des caillots noirs, les reins sont légèrement congestionnés ; les poumons sont toujours fortement congestionnés et présentent des ecchymoses et des suffusions sanguines.

Dans les intoxications non mortelles, les animaux ont présenté une période de torpeur alternant avec quelques convulsions et des tremblements : la parésie

du train postérieur est toujours très marquée, les phénomènes de dyspnée sont plus ou moins accentués, mais toujours passagers. Les animaux se remettent rapidement.

EXPÉRIENCES VI, VII, VIII, IX, X, XI

GENÊT A BALAIS

2 h. 20 Injection de 5 cc de suc de genêt à balais à un cobaye de 680 gr, soit 7 cc 3 par kilog.
2 h. 25 Dyspnée, l'animal se couche, se relève; parésie du train postérieur.
2 h. 35 Agitation; fait quelques pas, si on le touche un peu.
2 h. 50 Il ne paraît plus se sentir de rien.

GENÊT A BALAIS

2 h. 20 Injection de 10 cc de suc de genêt à balais à un cobaye de 795 gr soit 12 cc 5 par kilog.
2 h. 25 Dypsnée, se couche sur le côté.
2 h. 30 Parésie du train postérieur.
2 h. 35 Remue la tête et cherche à se relever.
2 h. 40 S'agite mais la parésie du train postérieur persiste.
3 h. » Se remet sur ses pattes, fait quelques pas; tremblements.

GENÊT A BALAIS

2 h. 20 Injection de 10 cc de suc de genêt à balais à un cobaye de 720 gr, soit 13 cc 88 par kilog.
2 h. 25 L'animal se couche sur le côté, dyspnée, résolution complète, mouvements ondulatoires, cherche à marcher mais retombe.

2 h. 35 S'agite, essaie de marcher, tourne autour de son train de derrière parésié.

3 h. 50 Avance en rampant.

3 h. » Se relève et fait quelques pas, raideur persistante du train de derrière.

3 h. 20 Torpeur.

Meurt dans la nuit.

Intestin légèrement congestionné.

Cœur plein, caillots noirs.

Rein très congestionné.

Foie normal.

Poumons congestionnés.

GENÊT A BALAIS

2 h. 20 Injection de 15^{cc} de suc de genêt à balais à un cobaye de 760^{gr}, soit 19^{cc}73 par kilog.

Dyspnée. — L'animal se couche sur le côté et reste immobile.

2 h. 40 Quelques légers mouvements de la tête.

3 h. 15 Cherche à relever la tête, le reste du corps restant immobile.

3 h. 20 Mouvements de la tête plus accentués, se frotte la tête avec les membres antérieurs.

4 h. » Mouvements répétés des pattes antérieures et de la tête alternant avec complète résolution.

Meurt dans la nuit.

Intestin congestionné, sérosité sanguinolente dans le péritoine.

Poumons et reins congestionnés.

Cœur plein, caillots noirs.

Foie normal.

GENÊT A BALAIS

3 h. » Injection de 10^{cc} de suc de genêt à balais à un cobaye de 680^{gr}, soit 14^{cc}41 par kilog.

3 h. 05 Dyspnée. l'animal se couche sur le côté, résolution complète.
3 h. 15 Mouvements, cherche à marcher, retombe.
3 h. 30 S'agite, parésie du train postérieur.
3 h. 40 Fait quelques pas en traînant le train postérieur parésié.
3 h. 50 Torpeur.

Meurt dans la nuit.
Intestin peu congestionné.
Foie normal.
Cœur plein, caillots noirs,

GENÊT A BALAIS

3 h. » Injection de 7^{cc} de suc de genêt à balais à un cobaye de 720^{gr}, soit environ 10^{cc} par kilog.
3 h. 40 Dyspnée.
3 h. 15 L'animal se couche, se relève, raideur du train postérieur.
3 h. 30 Agitation, essaie de marcher si on l'excite.
3 h. 45 Ne paraît plus se ressentir de rien.

Nous avons également étudié la toxicité de ce suc par voie gastrique, chez le lapin. Le suc, dilué dans de l'eau a été introduit au moyen d'une sonde œsophagienne.

Un lapin de 1850 grammes a reçu ainsi 20 centimètres cubes de suc, il n'a présenté aucun phénomène bien marqué sauf un léger état de torpeur, un peu de diarrhée et une augmentation de la quantité d'urine.

Chez le Chien, dans diverses expériences, nous avons donné des doses de 5 à 30 centimètres cubes

de ce suc dilué dans du sérum artificiel, en injections dans la saphène. Jamais nous n'avons obtenu la mort de l'animal sauf dans un cas où le chien injecté à plusieurs reprises avec une dose totale de 30 centimètres cubes est mort 8 jours après l'injection.

On a observé une légère agitation après l'injection, cette période assez fugitive fait bientôt place à une profonde torpeur. L'animal se meut difficilement, sa sensibilité paraît diminuée, il est très abattu, répond cependant aux appels et aux caresses. Quand on injecte des doses assez considérables, il présente des tremblements et un peu de dyspnée. Avec des doses faibles, le rétablissement de l'animal se fait assez rapidement.

Chez le Chien auquel on a injecté 30 cc., on a constaté un abattement considérable sans autre phénomène appréciable. L'animal refuse de manger, mais boit en assez grande quantité. Il maigrit d'une façon sensible et meurt avec des symptômes de paralysie générale, la sensibilité et l'intelligence sont conservées jusqu'à la fin. Pendant les dernières heures, il manifeste de la dyspnée.

Nous avons constaté chez tous les animaux observés, de la diarrhée et une considérable augmentation de la quantité d'urine, quelquefois de la salivation. L'urine n'est pas albumineuse sauf chez le chien qui a succombé, chez celui-ci, elle présentait des pigments biliaires et de l'acide urique en notable quantité.

L'action sur la circulation a été étudiée chez la grenouille et le chien.

D'après l'expérience ci-dessous, on voit qu'une

grenouille injectée avec 1 centimètre cube de Suc de Genêts à balais a présenté un ralentissement progressif du nombre des battements cardiaques avec une légère augmentation de l'amplitude et de l'énergie des contractions, mais en somme rien de nettement marqué. Elle est morte 4 h. 30 après l'injection, le cœur s'est arrêté en systole incomplète, la faradisation n'a pas ramené de contractions rythmiques : après la mort, les nerfs et les muscles restèrent excitables.

EXPÉRIENCE XII. — SUR LE GENÊT A BALAIS

20 septembre 1903. — Grenouille rousse, 43 gr.
Injection sous-cutanée de 1 cc de suc de genêt à balais, à 8 h. 45.

Normal		34	
8 h. 50	Injection	38	Convulsions, rétraction.
8 h. 55	—	38	
9 h. »	—	36	
9 h. 07	—	35	
9 h. 15	—	33	Convulsions.
9 h 22	—	33	
9 h. 35	—	33	
9 h. 50	—	33	
10 h. »	—	32	
10 h. 10	—	35	
10 h. 20	—	38	
10 h. 27	—	36	Convulsions.
10 h. 28	—	38	
10 h. 35	—	41	
10 h. 37	—	44	
10 h. 50	—	43	
11 h. »	—	39	
11 h. 15	—	27	

12 h. 45	—	14	Réflexes abolis.
1 h. 10	—	14	Faradisat.
1 h. 12	—	15	
1 h. 15	—		Mort du cœur en systole incomplète. Nerfs, muscles excitables.

L'étude de la pression sanguine pratiquée chez le chien nous a montré les phénomènes suivants : immédiatement après l'injection intra-veineuse, la pression sanguine s'élève dans une notable proportion en même temps que se produit un léger ralentissement des contractions cardiaques, mais 10 à 15 minutes après l'injection, la pression est redevenue normale avec légère augmentation des contractions ; cettte pression va continuer à baisser, et en même temps on constate une augmentation très nette des battements cardiaques. Enfin, elle se relève au bout d'un certain temps et revient à la normale.

Des injections successives de suc de Genêts provoquent toujours après l'injection une augmentation de pression, puis une baisse de plus en plus forte, sans que pour cela la mort survienne.

EXPÉRIENCE XIII

Chien 13 kilog., chloralosé.

Injection de 30^{cc} de suc de genêt à balais dans la veine saphène en solution dans 150^{cc} de sérum.

Pression artérielle fémorale.

Respiration avec le pneumographe de Ludwig :

Heures	Pression	Nombre de puls. par min.	Respiration	Observations
Normal	7,2—9	105	15	Respiration faible
1 h. 35				diaphragmatique
	Injection de 20cc :			
1 h. 37	12 —8	95	13	Grandes oscillations
1 h. 41	4,8—6	168	54	Dyspnée.
1 h. 48	3,4—4,5	126	54	
1 h. 55	3,4—3,8	126	55	Respiration faible.
2 h. »	3,8—4,8	116	64	
2 h. 01	Injection de 10cc :			
2 h. 02	5,2—6	102	59	
2 h. 10	3,5—4,4	170	54	
2 h. 19	3,8—4,4	174	50	
2 h. 35	3,9—4,6	166	54	
2 h. 47	Injection de 10cc :			
2 h. 48	5 —6,6	80	54	
3 h. »	5,3 —6	180	48	
3 h. 02	Injection de 20cc :			
3 h. 03	7,7—9,3	78	84	Grande oscillations.
3 h. 06	4,2—5,2	114	60	
3 h. 14	4,6—5,2	141	54	
3 h. 20	Injection de 40cc :			
3 h. 21	11,—8	96	72	
3 h. 24	3 —6	136-156	75	
3 h. 34	3 —4	126	60	
3 h. 45	5,2—4,7	162	60	
3 h. 48	Injection de 50cc :			
3 h. 49	12-10,2-8	81-102-114	90	Tracé continu, baisse de pression avec accélération progressive.
3 h. 52	3,2	144	90	
3 h. 55	3 —4	126	60	
4 h. 08	3 —4,2	156	50	
4 h. 36	3,5—4,5	156	48	

L'animal se rétablit peu à peu, il meurt 8 jours après.

Autopsie. : Poumon asphyxique.
Cœur complètement vide.
Commencement de dégénérescence graisseuse.
Foie fortement congestionné.
Vésicule biliaire pleine, trés dilatée.
Rein congestionné, desquamation épithéliale, glomérulaire et des tubuli.
Vessie pleine; présence d'albumine et d'acides biliaires.

Le suc de Genêts à balais nous paraît donc doué d'une action irritante, locale, passagère sur l'endocarde. C'est à cette action qu'il faut attribuer l'augmentation de la pression qui se manifeste aussitôt après l'injection. Du reste, l'injection par voie hypodermique ne donne pas lieu à ces phénomènes, elle amène simplement une baisse de la pression sanguine avec augmentation du nombre des contractions cardiaques.

La respiration, après injection intra-veineuse, est assez fortement touchée et l'on voit, sur le tracé que nous publions, une diminution notable de l'amplitude des mouvements respiratoires pendant les premières minutes, la respiration est presque entièrement diaphragmatique : survient ensuite une période de dyspnée, le nombre des mouvements respiratoires étant plus que doublé.

L'action sur le système nerveux central nous paraît être prédominante dans cette intoxication si l'on s'en rapporte aux phénomènes généraux, il se produirait de la paralysie des centres, les nerfs et les muscles ne paraissent pas touchés par le poison.

L'action sur les sécrétions est très importante, en effet, dans tous les cas observés, nous voyons une notable augmentation de la quantité d'urine et de l'extrait urinaire. L'analyse complète n'a pas été faite, mais nous avons constaté qu'il n'y a ni sucre, ni albumine. Seule, l'urine du chien qui a succombé contenait de l'albumine, les quantités d'urine émises par cet animal ont été : le jour qui suivit 850cc. le lendemain 1,110 : les jours suivants cette quantité a oscillé entre 750cc. et 900cc. Le chien pesait 13 kil. Ces chiffres sont donc très supérieurs à la normale.

Nous avons également noté une augmentation considérable du suc intestinal sans congestion des organes abdominaux. La vésicule biliaire a toujours été à l'autopsie trouvée pleine de bile. Nous avons dans quelques cas, surtout chez le chien, nettement observé de la salivation.

A l'autopsie, le chien n'a présenté aucune lésion macroscopique du rein. Des coupes microscopiques ont montré des altérations importantes de l'épithélium glomérulaire et des tubuli. Cependant le suc de Genêts doit agir comme irritant de l'épithélium rénal et une étude microscopique doit être faite pour apprécier l'étendue des lésions.

III

SUC DE GENÊTS D'ESPAGNE

Après absorption de tisane de fleurs de Genêts, quelques cas d'intoxication s'étant produits, M. le Pr. Perrot fut conduit à la recherche botanique de la

falsification possible de ces fleurs. Il constata la présence de fleurs de Genêts d'Espagne et différencia nettement ces 2 espèces au point de vue botanique.

Nous avons recherché quel était le principe actif des fleurs de Genêts d'Espagne, la littérature médicale étant muette à ce sujet.

Grâce aux conseils de M. Brissemoret, nous avons pu mettre en évidence dans ces fleurs la présence d'un alcaloïde connu déjà dans une tribu voisine de celle des Genêts, celle des Cytises, cet alcaloïde est la cytisine.

C'est la cytisine la cause des intoxications citées plus haut. Elles ont consisté en troubles gastriques légers et passagers, caractérisés par coliques et nausées. La faible quantité d'alcaloïde contenue dans les fleurs de Genêts d'Espagne, employées du reste en petite quantité ne peut produire les accidents graves et les phénomènes convulsifs et éméto-cathartiques observés par Cornevin chez des animaux qui avaient mangé des fleurs et des pousses de Cytises dans lesquelles la Cytisine se trouve du reste en beaucoup plus forte proportion.

Au point de vue chimique, nous avons opéré de la manière suivante :

Le suc a été traité par du noir animal soigneusement lavé puis porté au bain-marie pendant trois quarts d'heure à la température de 80 à 90 degrés. On filtre, et l'on a une liqueur presque incolore, une partie de cette liqueur a été traitée ainsi :

On a ajouté à 20$^{cc.}$ de cette solution 5$^{cc.}$ d'Eau oxygénée à 0,05 o/o et 2$^{cc.}$ de chlorure ferrique à 5 o/o. Il se produit rapidement une coloration bleue

qui vire au rouge sous l'action de la soude ou de son acétate. Cette réaction est indiquée comme caractéristique de la Cytisine, elle est très nette ; nous l'avons surtout bien obtenue en épuisant le suc par le chloroforme qui entraîne très facilement la Cytisine ; ce liquide évaporé nous a donné un résidu avec lequel cette réaction colorée était beaucoup plus nette qu'avec le suc lui-même. Nous n'avons pu caractériser la cytisine à l'état cristallin, étant donnée la faible quantité de fleurs de Genêts d'Espagne que nous avons pu nous procurer et nous avons réservé la plus grande partie de notre suc pour des constatations physiologiques.

La Cytisine est un alcaloïde assez répandu dans la famille des Légumineuses surtout dans les graines du *Cytisus Laburnum* et de plusieurs autres cytises. On l'avait déjà signalée dans un genêt, le *Genista Monosperma Lam.* Elle a été également trouvée dans divers *Baptisia*, dans les *Sophora*, dans l'*Ulex Europæus* d'où le nom d'ulexine qui lui a été aussi donné. Enfin, dans l'Anagyris fœtida qui contient également de l'anagyrine, alcaloïde très voisin de la Cytisine au point de vue physiologique.

La cytisine est un alcaloïde de formule $C^{11}H^{14}N^2O$. Elle cristallise dans l'alcool en prismes fusibles à 152. Elle est soluble dans l'eau, l'alcool, le chloroforme, peu soluble dans l'éther et la benzine : c'est une base diacide à réaction fortement alcaline ; elle forme des sels bien cristallisés. Au point de vue de sa constitution chimique elle a été étudiée par Pflugge, Partheil, Buchka et Magalhaes ; c'est une base à la fois secondaire et tertiaire, elle fournit en effet une

nitrose amine, un dérivé mono-acétylé, un dérivé méthylé bitertiaire et des produits d'addition avec les iodures alcooliques.

Selon Van der Moër la cytisine serait dans une relation asssez étroite avec la pilocarpine dont elle ne diffère que par les éléments d'une molécule d'eau en moins. Il se forme en effet de la cytisine lorsqu'on soumet à l'action des rayons solaires une solution de chlorhydrate de pilocarpine dans le chlore.

Action physiologique du suc de Genêt d'Espagne. — Le suc de Genêt d'Espagne préparé de la même façon que le suc de Genêt à balai est un liquide jaune clair, d'odeur aromatique tout à fait distincte de celle du Genêt à balais et rappelant bien le parfum de la plante. Le suc que nous avons employé correspondait à 2 grammes de fleurs par centimètre cube. Il contenait de la cytisine et une assez forte quantité de matière colorante résinoïde soluble dans l'éther que la quantité de suc dont nous disposions ne nous a pas permis d'examiner à part. La toxicité et l'action générale de ce suc ont été expérimentées surtout chez des cobayes et des chiens.

Chez les cobayes, nous avons injecté le suc par voie intra-péritonéale. Nous avons observé peu après l'injection quelques mouvements d'inquiétude, puis bientôt l'animal tombe sur le côté et présente de la dyspnée intense. Il présente des convulsions toniques, des mouvements ambulatoires, du tremblement spasmodique des membres en extension. La dyspnée devient de plus en plus forte et l'animal meurt en présentant

quelques grandes respirations spasmodiques. Sa sensibilité disparaît rapidement.

Avec des doses faibles, on observe de la torpeur, de la faiblesse, de l'inertie motrice, de la dyspnée, rarement des mouvements convulsifs mais seulement des tremblements. La dose toxique nous a paru voisine de 10^{cc} par kilog. d'animal.

A l'autopsie, on trouve de la congestion pulmonaire plus ou moins marquée, d'ordinaire les poumons sont asphyxiques. Le cœur est plein, distendu par des caillots noirs. Les intestins sont presque toujours congestionnés. Le foie l'est peu, par contre le rein présente une forte congestion surtout dans sa couche corticale, la vessie est pleine.

EXPÉRIENCES XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX

GENÊT D'ESPAGNE

2 h. 20 — Injection de 10^{cc} de suc de genêt d'Espagne à un cobaye de 525^{gr}, soit 19^{cc} par kilog.
2 h. 25 Dyspnée, tombe sur le côté.
2 h. 30 S'agite un peu et crie, sensibilité conservée.
2 h. 35 Essaie de se relever, raideur du train postérieur.
3 h. » Tremblements.
4 h. » Convulsions, mouvements ambulatoires, très excitable.
4 h. 10 Retombe sur le côté.
Meurt dans la soirée.
Poumon rosé, sans congestion.
Intestin congestionné, surtout le petit.
Congestion de la couche corticale du rein.
Cœur plein, sang à demi coagulé.

GENÊT D'ESPAGNE

2 h. 20. — Injection de 15 cc de suc de genêt d'Espagne à un cobaye de 665 gr. soit 22 cc 55 par kilog.

Dyspnée, tombe sur le côté. Sensibilité nulle.

3 h. 15 Mort.

Poumon fortement congestionné.
Foie et reins congestionnés.
Intestins légèrement congestionnés.
Cœur plein, sang noir.

GENÊT D'ESPAGNE

2 h. 20. — Injection de 12 cc de suc de genêt d'Espagne à un cobaye de 590 gr, soit 20 cc par kilog.

L'animal a quelques mouvements d'inquiétude, puis tombe sur le côté; dyspnée, battements du cœur plus fréquents, sensibilité nulle.

2 h. 45 Agite un peu les membres.
3 h. 05 Agite un peu les membres et la tête.
3 h. 15 Tremblements, sensibilité.
3 h. 25 Tremblements spasmodiques des membres en extension, ralentissement et difficulté de la respiration.

Meurt dans la soirée.
Intestin légèrement congestionné, surtout le gros.
Poumon congestionné.
Rein légèrement congestionné.
Cœur plein, caillots noirs.

GENÊT D'ESPAGNE

2 h. 40. — Injection de 6 cc de suc de genêt d'Espagne à un cobaye de 675 gr, soit 8 cc 88 par kilog.

Après quelques mouvements, l'animal tombe sur le côté, dyspnée.

2 h. 50 Se relève et cherche à marcher, raideur du train postérieur.

L'animal se rétablit assez vite.

GENÊT D'ESPAGNE

2 h. 45. — Injection de 4 cc de suc de genêt d'Espagne (neutralisé) à un cobaye de 400 gr, soit 10 cc par kilog.

Dyspnée, inquiétude,

L'animal tombe, cherche à se relever. Mort.

Congestion intense de l'intestin.

Légère congestion du poumon.

Congestion du rein.

Cœur plein de caillots

GENÊT D'ESPAGNE

2 h 40. — Injection de 10 cc de suc de genêt d'Espagne à un cobaye de 920 gr, soit 10 cc 85 par kilog.

L'animal paraît stupéfié, dyspnée.

Il se rétablit assez vite.

GENÊT D'ESPAGNE

2 h. 45. — Injection de 10 cc de suc de genêt d'Espagne (neutralisé) à un cobaye de 795 gr, soit 12 cc 5 par kilog.

Dyspnée, profonde stupeur, l'animal tombe sur le côté. Mort.

Congestion intense de l'intestin, liquide rosé dans le péritoine.

Poumons légèrement congestionnés.

Reins congestionnés.

Cœur plein de caillots,

Chez les chiens, en injections intra-veineuses, nous avons constaté des phénomènes de torpeur, de fai-

blesse, une inertie motrice avec atténuation de la sensibilité. Puis des vomissements nombreux qui nous ont empêché d'administrer ce suc par la voie gastrique. On a noté aussi des tremblements et des convulsions qui arrivent plus tardivement.

La dyspnée qui est un phénomène constant dans tous les cas d'intoxication domine la scène, nos expériences ne sont pas assez nombreuses pour que nous puissions déterminer exactement la dose toxique de ce suc chez le chien en injections intra-veineuses. Nous n'avons du reste l'intention ici que d'identifier la cytisine au point de vue physiologique et non de faire une étude complète, cette étude sera continuée ultérieurement par le Docteur Chevalier.

L'action sur la circulation a été étudiée chez la grenouille et chez le chien.

Chez la grenouille, la mort se produit 2 h. 1/2 après l'injection de 1cc de suc.

A la suite de cette injection, on voit se produire quelques convulsions, puis la grenouille tombe dans un état de paralysie flasque, on constate en même temps une augmentation progressive de l'amplitude des battements cardiaques avec augmentation de l'énergie systolique et diastolique et ralentissement. Au bout d'un certain temps, les battements du cœur se ralentissent, l'énergie diminue et la mort arrive après une période pendant laquelle les oreillettes seules continuent à battre. Le cœur s'arrête en systole, la faradisation est incapable de ramener les battements cardiaques, les muscles et les nerfs restent inexcitables.

Voici à titre de document 2 expériences faites dans ces conditions et dont l'une d'entre elles a donné le tracé ci-joint.

EXPÉRIENCE XXI

SUC DE GENÊT D'ESPAGNE

18 septembre 1903. — Grenouille verte 18 gr.

Injection de 1 cc de suc sous la peau de la cuisse à 8 h. 25.

Normal.		37	pulsations à la minute.
8 h. 30	Injection	25	Convulsions.
8 h. 33	—	25	Augmentation du double d'amplitude.
8 h. 40	—	22	
8 h. 50	—	18	
8 h. 56	—	15	Diminution légère d'amplitude.
9 h. 07	—	12	
9 h. 25	—	11	Diminution très marquée de l'amplitude.
9 h. 45	—	12	Les oreillettes seules battent, ligne sinueuse.
9 h. 55	—	12	
9 h. 56	—	11	
9 h. 57	—	11	Légère reprise.
10 h. 07	—	13	Retour, pulsations bien marquées
10 h. 10	—	18	Légère accélération.
10 h. 20	—	15	Diminution d'amplitude,
10 h. 35	—	11	Ligne sinueuse.
10 h. 38	—	»	
11 h. »			Mort de l'animal.

Cœur en systole. La faradisation ne donne rien.
Les muscles et les nerfs sont inexcitables.

EXPÉRIENCE XXII

SUC DE GENÊT D'ESPAGNE

15 septembre 1903. — Grenouille verte 16 gr.

Injection à 1 h. 15. De 1/2 cc de suc sous la peau de la cuisse.

Normal.		36	pulsations.
1 h. 20	Injection	37	Diminution de l'amplitude. Convulsions.
1 h. 21	—	37	Rétraction du cœur, pointe en l'air.
1 h. 23	—	31	Augmentation d'amplitude.
1 h. 29	—	24	L'augmentation continue et arrive au double de la normale.
1 h. 50	—	17	Irrégularités.
2 h. »	—	17	
2 h. 20	—	14	
2 h. 55	—	11	Ralentissement sans perte d'amplitude.
3 h. 12	—	9	Amplitude diminuée, le ventricule se remplit mal.
3 h. 22	—	3	Grandes intermittences.
3 h. 55	—	6	
4 h. 20	—	6	
5 h. 10	—	6	
6 h. 5	—	5	

Mort dans la nuit. Cœur complètement vide.

L'étude de la pression sanguine ne nous a pas donné de résultats positifs. Nous avons obtenu sitôt après l'injection une forte augmentation de la pression sanguine avec diminution du nombre des contractions cardiaques et grandes oscillations. Cette période est très brève et fait bientôt place à une chute de pression qui se maintient aux environ de la normale.

Les phénomènes de dyspnée sont très marqués et retentisssent sur le tracé en donnant lieu à de grandes oscillations de la tension sanguine.

Cette augmentation de pression ainsi que celle obtenue avec le genêt à balais doit être mise sur le compte d'une action locale sur l'endocarde, mais nous le répétons, ce ne sont que de simples indications, le temps nous ayant manqué pour parfaire cette étude. Nous avons fait des expériences analogues avec du chlorhydrate de cytisine Merck. D'après les expériences ci-dessous, nous voyons que l'action sur les cobayes a été à peu près identique à celle obtenue avec le suc de genêt d'Espagne.

Chez les cobayes, en injections intra-péritonéales, on peut dire, que la dose mortelle oscillle entre 0 gr. 04 et 0 gr. 05 par kilogramme.

EXPÉRIENCES XXIII A XXXIII

(3 octobre 1903).

CYTISINE

2 h. 10. — Injection de 2 cc à un cobaye de 515 gr, soit environ 4 cc par kilog.

2 h. 15 Dyspnée, légère torpeur.
3 h. » Urines assez abondantes.
4 h. » Tremblements passagers.

Le lendemain, l'animal ne paraît plus se ressentir de rien.

(3 octobre 1903)

CYTISINE

2 h 10 — Injection de 5 cc à un cobaye de 625 gr, soit 8 cc par kilog.

2 h. 30 Dyspnée.

2 h. 45 Agitation, quelques tremblements,

3 h. » Urines assez abondantes.

Le lendemain, l'animal ne paraît plus se ressentir de rien.

(3 octobre 1903)

CYTISINE

2 h. 30. — Injection de 4 cc 1/2 à un cobaye de 430 gr, soit environ 10 cc par kilog.

2 h. 35 Dyspnée.

2 h. 40 L'animal saute sur lui-même, se couche, mouvements saccadés, convulsions.

2 h. 50 Mort.

Poumon congestionné,

Intestins et foie congestionnés.

Reins légèrement congestionnés.

Cœur contracturé.

(3 octobre 1903)

CYTISINE

2 h. 30. Injection de 5 cc à un cobaye de 440 gr. soit environ 11 cc 35 par kilog.

2 h. 35 Dyspnée, l'animal saute sur lui-même, se couche, mouvements saccadés, convulsions.

2 h. 45 Mort.

Poumon congestionné.

Intestins et foie congestionnés.

Reins légèrement congestionnés.

Cœur contracturé.

(5 octobre 1903)

CYTISINE

2 h. 20. — Injection de 4 cc à un cobaye de 515 gr, soit environ 8 cc par kilog.

2 h. 22 Dyspnée, grande agitation.
2 h. 27 Convulsions, se couche sur le côté, sensibilité conservée.
2 h. 35 Mouvements saccadés d'une patte.
2 h. 45 Mort.

Poumons, reins, foie congestionnés.
Cœur absolument contracté.
Vésicule biliaire pleine.
Vessie pleine.
L'estomac et l'intestin ne présentent rien de particulier.

(5 octobre 1903)

CYTISINE

2 h. 20. — Injection de 6 cc à un cobaye de 625 gr, soit 9 cc 6 par kilog.

2 h. 22 Dyspnée, agitation.
2 h. 25 Convulsions, se couche, mouvements saccadés, tantôt d'une patte, tantôt d'une autre.
2 h. 50 Mort.

Reins et foie congestionnés.
Poumons fortement congestionnés.
Cœur très contracturé.
Caillots dans la cage thoracique.
Vessie complètement distendue.

(5 octobre 1903)

CYTISINE

2 h. 20. — Injection de 5 cc à un cobaye de 620 gr, soit environ 8 cc par kilog.

2 h. 22 Dyspnée.
2 h. 35 Agitation.
2 h. 45 Tremblements.
2 h. 48 Spasmes convulsifs.
2 h. 50 Mort.

Foie et reins extrêmement congestionnés.
Poumons fortement congestionnés.
Cœur très contracturé.
Vessie pleine.

(5 octobre 1903)

CYTISINE

2 h. 20. — Injection de 3 cc à un cobaye de 420 gr, soit environ 7 cc 14 par kilog.

2 h. 35 Dyspnée, agitation.
2 h 45 Tremblements, convulsions, se couche sur le côté.
2 h. 55 Mort.

Poumons extrêmement congestionnés.
Cœur presque vide, quelques caillots dans le ventricule.
Reins et foie congestionnés.

(5 octobre 1903)

CYTISINE

2 h. 20 — Injection de 5 cc à un cobaye de 470 gr soit : 10 cc 63, par kilog.

2 h. 22 Dyspnée, agitation, convulsions, se couche sur le côté, Sensibilité conservée.
2 h. 30 Mort.

Reins, foie, poumons congestionnés.
Cœur contracté.
Vessie pleine.
L'estomac et l'intestin ne présentent rien de particulier.

(5 octobre 1903)

CYTISINE

3 h. » — Injection de 5cc à un cobaye de 720gr, soit : 6cc94 par kilog.
3 h. 05 Dyspnée.
3 h. 20 Quelques tremblements.
3 h. 30 Se couche sur le côté, convulsions.
3 h. 45 Mort.
Poumons très congestionnés.
Foie très congestionné.
Rein très congestionné et gonflé.
Petit intestin congestionné.
Vésicule biliaire complètement dilatée.
Vessie pleine.

(5 octobre 1903)

CYTISINE

3 h. » — Injection de 4cc5 à un cobaye de 750gr, soit : 6cc29 par kilog.
3 h. 15 Légère dyspnée.

Nous avons trouvé les mêmes résultats que Prévost et Binet dans leur étude sur la cytisine ; cependant nous ne sommes pas absolument de leur avis au sujet des convulsions qui ne sont pas en rapport avec la dyspnée.

Chez les grenouilles nous avons bien en effet observé de la paralysie flasque mais cette période

avait été précédée d'une période très courte d'agitation à la suite de laquelle la grenouille se mettait presque immédiatemment en croix de Saint-André, les pattes de devant ramenées sur le thorax et présentant de la raideur. La sensibilité était abolie, les muscles et les nerfs étaient inexcitables ; le cœur a continué à battre pendant longtemps.

L'action sur la circulation étudiée chez cet animal donne un tracé à peu près comparable à celui obtenu au moyen du suc de Genêt d'Espagne, on y voit très nettement cette période d'amplitude des battements cardiaques avec augmentation de l'énergie et ralentissement, puis diminution progressive du nombre et de l'intensiié de ces battements. Nous n'avons pas expérimenté l'action sur la pression sanguine, mais nous croyons que les symptômes généraux de l'intoxication déjà décrits joints à la recherche chimique peuvent nous amener à conclure raisonnablement que la toxicité du Genêt d'Espagne est due au moins en partie, sinon en totalité, à la cytisine.

CONCLUSIONS

Le Sulfate de Spartéine est un médicament possédant une action dynamogénique sur le cœur; cette action est essentiellement d'origine centrale. Il n'exerce aucune action sur le muscle cardiaque.

Comme l'a très bien démontré Laborde, il y a renforcement et régularisation des battements cardiaques sans modifications de la pression sanguine à doses thérapeutiques. C'est seulement à doses toxiques que l'on constate une baisse de pression, baisse uniquement sous la dépendance de l'intoxication générale.

Cette substance n'exerce aucune action sur les sécrétions et n'est nullement diurétique.

Les fleurs de Genêts à balais contiennent une petite quantité de Spartéine, de la Scoparine, une résine encore mal connue et une huile essentielle aromatique.

L'expérimentation faite avec le Suc de Genêt nous a montré qu'il exerce surtout une action excitante des secrétions, en particulier de la sécrétion urinaire.

L'action sur la circulation est peu importante, elle se traduit surtout par une baisse de la pression sanguine.

La Scoparine et la résine contenues dans ces fleurs

nous semblent donc douées d'un pouvoir diurétique assez intense.

Le Genêt d'Espagne ne contient pas de Spartéine, mais bien de la Cytisine, et c'est à cet alcaloïde que l'on doit attribuer les accidents relatés par M. le Pr Perrot.

G. POUCHET

Vu le Doyen :
M. DEBOVE

Vu et permis d'imprimer
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris
LIARD

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

Cazin. — Plantes médicinales.

Cornevin. — Plantes toxiques,

Cornevin. — Comptes rendus de l'Académie des Sciences, 1886.

Dujardin-Beaumetz. — Dictionnaire de Thérapeutique.

Garand. — Thèse, 1886.

Gley. — Comptes rendus de la Société de Biologie, 1888, 1892.

Guinard et Geley. — Comptes rendus de l'Académie des Sciences.

Huchard, — Traité des Maladies du Cœur.

Laborde. — Tribune médicale, 1885.

Langlois et Maurange. — Société de Biologie, 1894.

Legris. — Thèse, 1886.

Perrot. — Bulletin des Sciences Pharmacologiques, 1901, IV, 145.

Planchon et Collin. — Drogues simples.

Prevost et Binet. — Revue médicale de la Suisse Romande, 1887-88.

Roques. — Phytographie médicale.

De Rymon. — Thèse, 1880.

Scofone et Battistini. — Giornale della Academia di Torino, 1896.

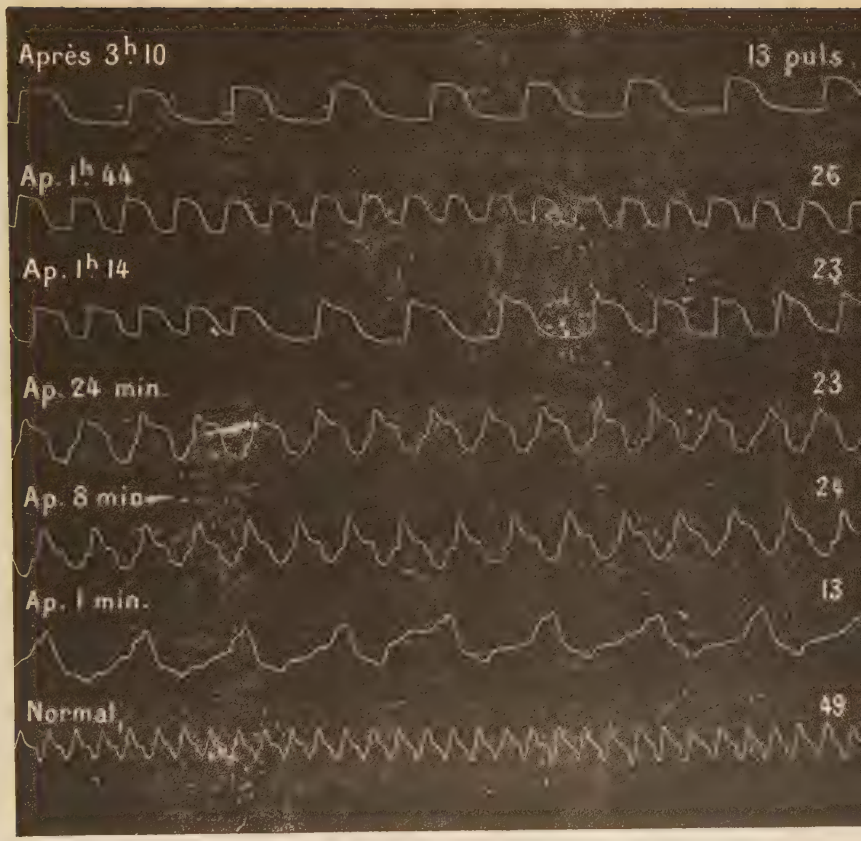
G. Sée. — Académie des Sciences, 1885.

Soulier. — Traité de Thérapeutique.

Thomas. — Revue Médicale de la Suisse Romande, 1899-1902.

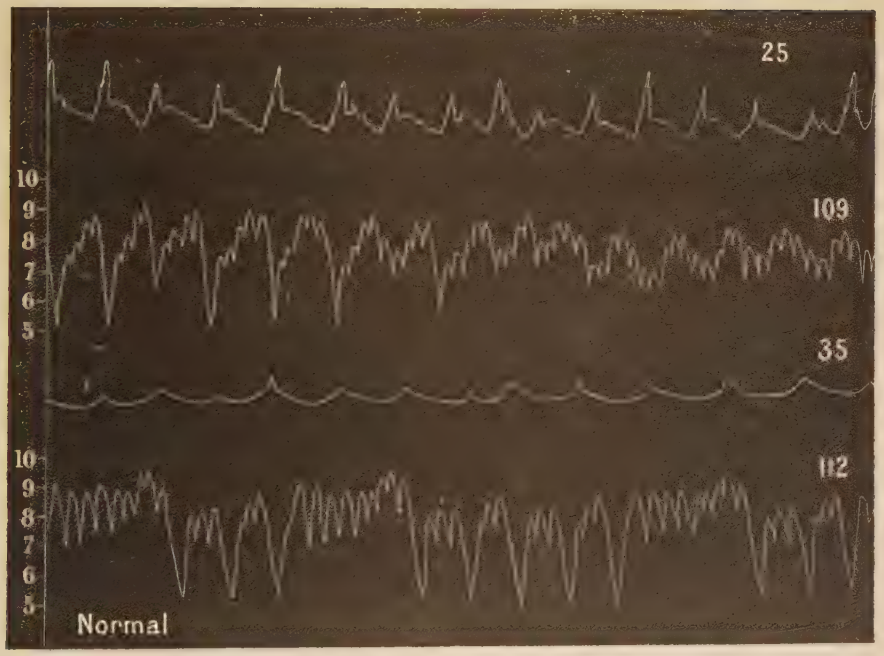
Fontenay-aux-Roses (Seine). — Imp. L. Bellenaud 10-03

SULFATE DE SPARTÉINE



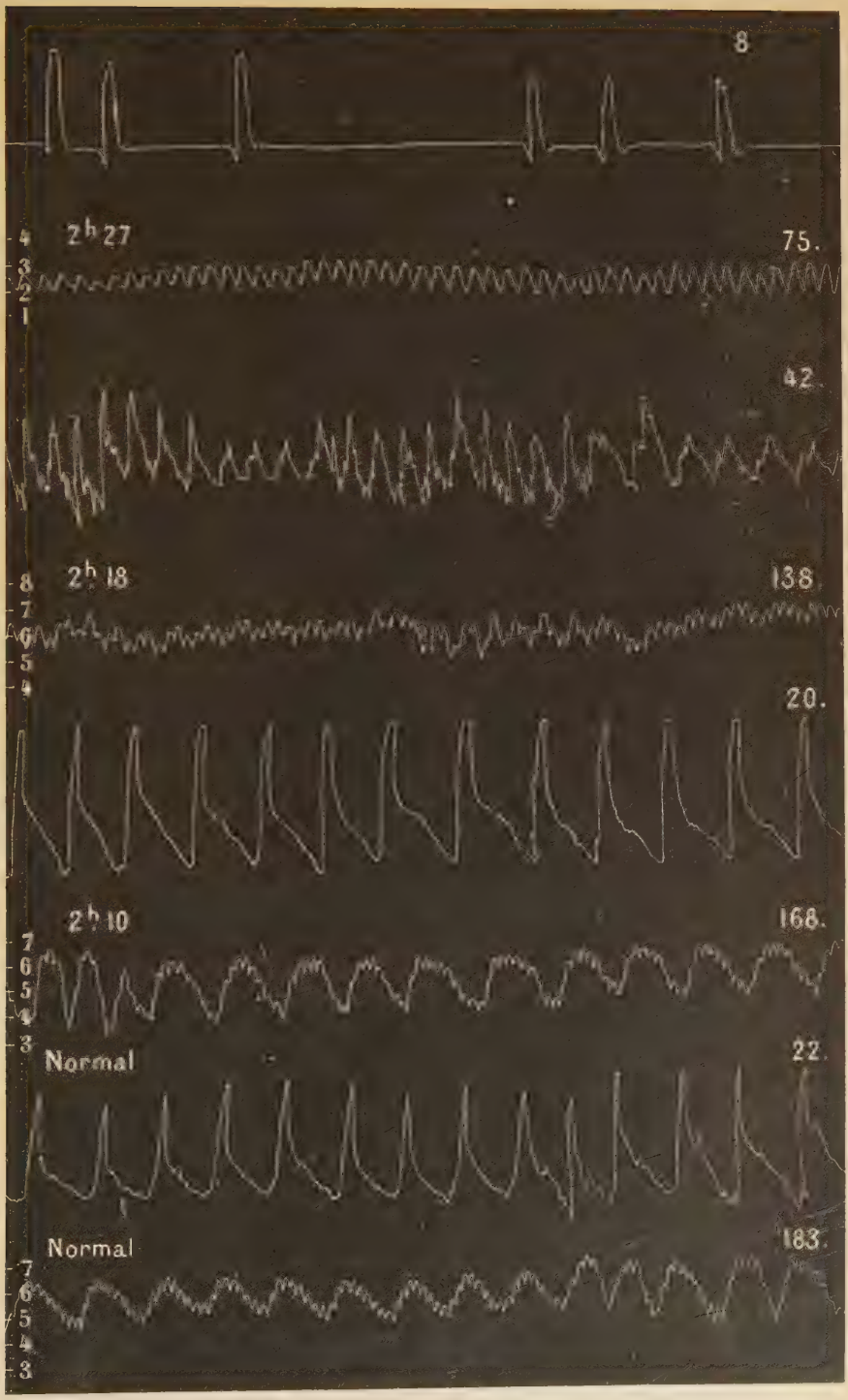
Tracé cardiaque. (Grenouille)
Injection sous-cutanée de 0,02
(Lire de bas en haut)

SULFATE DE SPARTÉINE



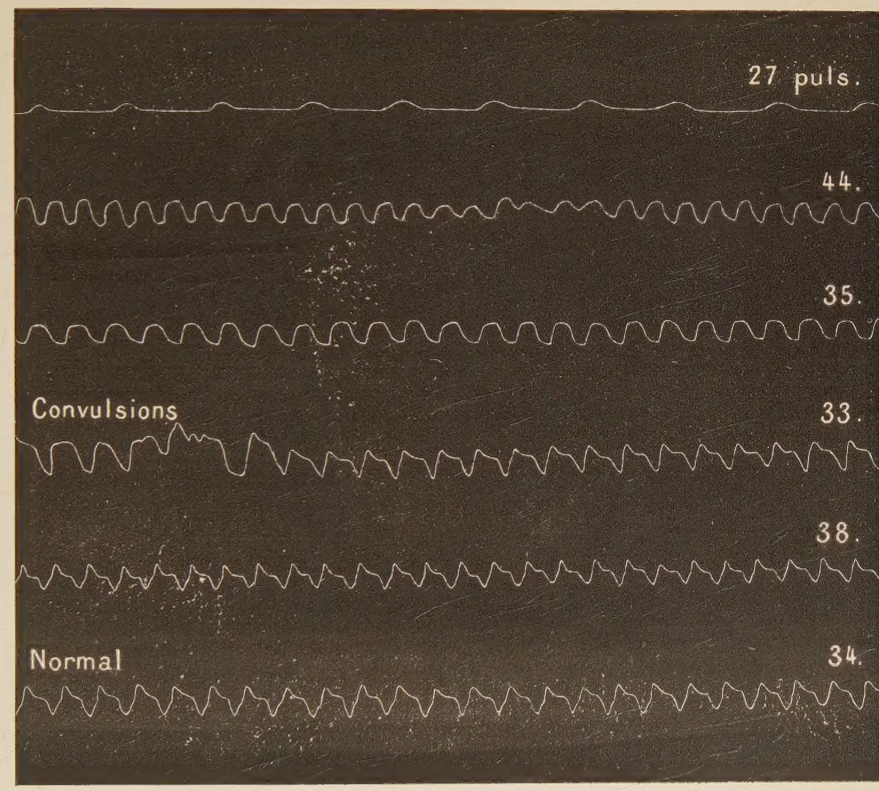
Pression artérielle et Respiration (Chien)

Dose : 4 milligrammes par kilogr.



Pression artérielle et Respiration (Chien)
Dose : 35 milligrammes par kilogr.

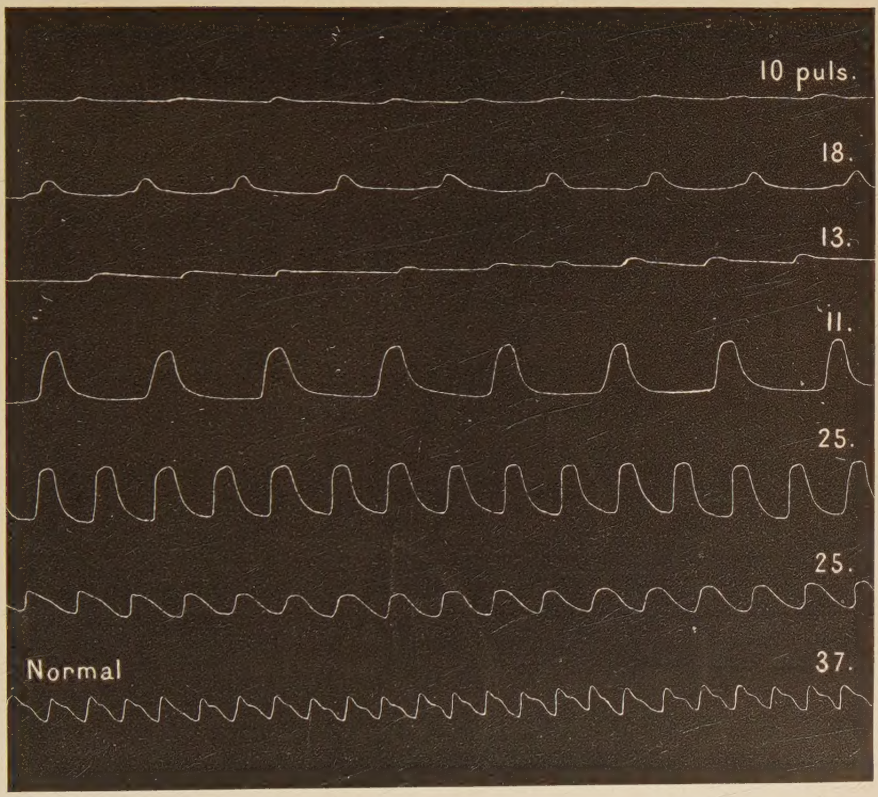
SUC DE FLEURS DE GENÊT



Tracé cardiaque. (Grenouille)

Injection sous-cutanée de 1 cent. cube

SUC DE GENÊT D'ESPAGNE



Tracé cardiaque (Grenouille)

Injection sous-cutanée de 1 cent. cube